



# Непрерывное мониторирование гликемии у детей с гликогенозами

Строкова Т.В.<sup>1,2</sup> • Прохорова И.В.<sup>1</sup> • Сурков А.Г.<sup>1</sup> • Багаева М.Э.<sup>1,2</sup> • Павловская Е.В.<sup>1</sup> • Таран Н.Н.<sup>1,2</sup> • Зубович А.И.<sup>1</sup>

**Строкова Татьяна Викторовна** – д-р мед. наук, профессор РАН, заведующая отделением педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>, заведующая кафедрой гастроэнтерологии и диетологии<sup>2</sup>

**Прохорова Ирина Владимировна** – аспирант<sup>1</sup>  
✉ 115446, г. Москва, Каширское шоссе, 21, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (499) 613 71 01.  
E-mail: irinav\_m@bk.ru

**Сурков Александр Геннадьевич** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>

**Багаева Мадлена Энверовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии<sup>2</sup>

**Павловская Елена Вячеславовна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>

**Таран Наталия Николаевна** – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>, ассистент кафедры гастроэнтерологии и диетологии<sup>2</sup>

**Зубович Андрей Игоревич** – канд. мед. наук, науч. сотр. отделения педиатрической гастроэнтерологии, гепатологии и диетологии<sup>1</sup>

**Актуальность.** Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни – ГБ, гликогенозы) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности или отсутствия ферментов, участвующих в процессах его расщепления. При установлении диагноза ГБ важна оценка тяжести состояния больного, степени тяжести и частоты гипогликемий, а также определение тактики диетологической поддержки для их предотвращения. **Цель** – оценка эффективности непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) как нового метода диагностики гипогликемий у детей с печеночными формами ГБ и роли данного метода исследования для индивидуализации режима питания при этой патологии.

**Материал и методы.** Под наблюдением находился 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ГБ в возрасте  $6,9 \pm 0,7$  года, из них мальчиков – 36, девочек – 15. Среди пациентов с ГБ 33% имели I тип заболевания, 22% – III тип, 45% – VI и IX типы. Всем пациентам проводилось определение уровня гликемии путем оценки гликемического профиля и перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ), НМГ в режиме реального времени. Анализ полученных результатов был проведен как в общей группе больных, так и в группах детей с различными типами ГБ. **Результаты.** Исследование гликемического профиля у детей с ГБ в дневные часы не выявило значимых отклонений от нормы. Быстрее в ходе ПГТТ уровень глюкозы снижали дети раннего возраста, а также пациенты с I типом заболевания, однако различия не достигли уровня статистической

значимости (у 11 пациентов (65% случаев) на 180-й минуте исследования зарегистрированы самые низкие показатели –  $3,1 \pm 0,3$  ммоль/л,  $p > 0,05$ ). Гипогликемия натощак в ходе ПГТТ выявлена у 4 (24%) детей с I типом ГБ и у 3 (13%) с VI, IX типами. Конечная гипогликемия наблюдалась у 13 (76%) пациентов с I типом, у 3 (27%) – с III типом, у 12 (55%) – с VI, IX типами ГБ. При НМГ гипергликемия ( $10,2 \pm 0,3$  ммоль/л) наблюдалась в течение 1–1,5 часов после еды. Эпизоды гипогликемии зарегистрированы в ночные часы у 48 (94,1%) детей, что свидетельствует о необходимости организации дополнительных ночных кормлений. Максимальная суммарная длительность сниженных показателей глюкозы зарегистрирована при I типе болезни ( $10,2 \pm 2,4$  часа). Анализ данных НМГ в зависимости от типа ГБ продемонстрировал: несмотря на сопоставимые показатели уровня глюкозы более тяжелые изменения выявляются при ГБ I типа (доля времени гипергликемии составила  $10,2 \pm 2,3\%$ , длительность  $6,9 \pm 1,8$  часа,  $p < 0,05$ ; доля времени гипогликемии –  $13,5 \pm 2,6\%$ , длительность  $10,2 \pm 2,4$  часа). **Заключение.** Полученные данные отражают необходимость использования НМГ у всех пациентов с ГБ с целью выявления и профилактики гипогликемических состояний, что послужит основанием для формирования индивидуальных рекомендаций по диетотерапии.

**Ключевые слова:** гликогеновая болезнь, гипогликемия, непрерывное мониторирование глюкозы, глюкозотолерантный тест, гликемический профиль, дети

doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-1-23-32

<sup>1</sup> ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи»; 109240, г. Москва, Устьинский проезд, 2/14, Российская Федерация

<sup>2</sup> ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1, Российская Федерация

**К** болезням обмена веществ, протекающим с поражением печени, относится обширная группа наследственных заболеваний, возникающих в результате мутации структурных генов, под контролем которых осуществляется синтез различных функциональных белков организма. Клинические проявления генетических болезней печени чаще всего обусловлены накоплением, отсутствием или недостаточным синтезом в организме одного или нескольких метаболитов.

Болезни накопления гликогена (гликогеновые болезни – ГБ, гликогенозы) – группа наследственных болезней углеводного обмена, характеризующихся избыточным накоплением гликогена в различных органах и тканях вследствие недостаточности или отсутствия ферментов, участвующих в процессах его расщепления. Гликоген – высокомолекулярный полисахарид, основной источник энергии и резервуар углеводов в организме. Строение гликогена в виде открытой разветвленной структуры делает его легкодоступным для ферментов, которые осуществляют присоединение и отщепление мономеров и контролируют последовательность распада и синтеза гликогена [1]. При гликогенозах нарушена одна из важнейших функций печени – поддержание нормального уровня глюкозы в крови по причине отсутствия того или иного фермента, блокирующего распад гликогена до глюкозы. В зависимости от имеющегося дефекта фермента выделяют несколько типов заболеваний. К гликогенозам, протекающим с преимущественным поражением печени, относятся I, III, VI и IX типы.

Среди ГБ I типа (фон Гирке болезнь, нефромегалический гликогеноз, Гирке – Ван Кревельда синдром, Гирке – Ван Кревельда болезнь) выделяют несколько подтипов. В клинической практике чаще встречаются подтипы Ia и Ib, существование подтипов Ic и Id также постулируется [2–5]. Гликогеновую болезнь Ia типа вызывают мутации гена *G6PC*, кодирующего глюкозо-6-фосфатазу. Вследствие недостаточности данного фермента в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [2, 6], а также, по некоторым данным, в островках  $\beta$ -клеток поджелудочной железы и желчном пузыре [7], гликоген не расщепляется, а накапливается в этих органах. Причиной возникновения ГБ Ib типа становятся мутации гена *SLC17A4*, кодирующего микросомальный транспортный белок T1 (транслоказу глюкозо-6-фосфатазы), что приводит к его дефициту в печени, почках, слизистой оболочке кишечника [8].

Гликогеновая болезнь III типа, болезнь Кори, возникает в результате мутаций гена *AGL*, кодирующего гликоген-деветвящий фермент, который имеет две каталитические единицы: амило-1,6-глюкозидазу и 4-альфа-глюканотрансферазу. В зависимости от экспрессии фермента в различных тканях выделяют два подтипа: у большинства больных диагностируют подтип IIIa, у них отмечается дефицит этого фермента в печени, мышцах, эритроцитах; у 15% пациентов встречается подтип IIIb, при котором дефицит гликоген-деветвящего фермента имеется только в печени [9–12]. При недостаточности этого фермента возможно расщепление гликогена лишь до ближайшей точки ветвления, но дальнейшего его распада не происходит. Это приводит к нарушению гликогенолиза и накоплению в клетках гликогена аномальной формы с укороченными наружными цепями.

Гликогеновая болезнь VI типа (болезнь Герса) обусловлена мутацией гена *PYGL*, кодирующего фосфорилазу в печени, эритроцитах и фибробластах [13, 14]. При недостаточности фосфорилазного комплекса замедляются процессы гликогенолиза и происходит накопление гликогена в тканях и клетках.

Гликогеновая болезнь IX типа развивается на фоне мутаций в генах *PHKA2* – подтипы IXa1 и IXa2, *PHKAB* – подтип IXb [15, 16], что ведет к недостаточности фермента фосфорилакиназы и, как следствие, к замедлению процесса распада гликогена и накоплению его в печени.

Клинически ГБ проявляются гипогликемией, задержкой роста, остеопорозом, поздним половым созреванием, увеличением живота, увеличением печени [7]. В ряде случаев происходит образование аденом печени.

Терапия больных ГБ зависит от степени ферментного нарушения и уровня гликемии, определяемых тяжестью течения. Патогенетическое лечение для данной группы заболеваний в настоящее время не разработано. Целью терапии служит устранение или уменьшение клинических проявлений и биохимических нарушений путем поддержания уровня глюкозы крови, улучшения функции печени, коррекции осложнений и сопутствующих заболеваний. В основе лечения лежит специфическая диетотерапия, включающая назначение сырого кукурузного крахмала. Данный вид крахмала медленно и непрерывно расщепляется до глюкозы под действием панкреатической липазы, что обеспечивает поддержание нормогликемии в течение более длительного интервала времени. Из рациона пациентов с ГБ



исключаются сахароза, фруктоза и галактоза. Строго ограничиваются фрукты, содержащие сахар. Вследствие нарушения обменных процессов нагрузка этими сахарами приводит к лактат-ацидозу, что еще более усугубляет течение заболевания.

Долгое время режим питания детей с ГБ определялся показателями перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Однако проведение ПГТТ имеет ограничения в связи с необходимостью как минимум 5–7-часового интервала в приеме пищи, что у данной группы пациентов невозможно из-за высокого риска развития гипогликемий. У взрослых пациентов в отношении контроля гликемии наиболее убедительны и многочисленны доказательства эффективности непрерывного мониторинга гликемии (НМГ) в режиме реального времени (Continuous Glucose Monitoring in Real-Time – CGM-RT). В 2012 г. от имени Европейской ассоциации детских эндокринологов (European Society for Pediatric Endocrinology), Общества детских эндокринологов (Pediatric Endocrine Society) и Международной ассоциации по изучению диабета у детей и подростков (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) опубликован консенсус по применению НМГ у детей и подростков [17, 18]. Авторы данного документа рекомендуют длительное использование НМГ у всех пациентов независимо от возраста. Для пациентов с ГБ НМГ представляется важным диагностическим и лечебным инструментом, который позволяет получать адекватную информацию об уровне гликемии, в первую очередь для определения режима питания. НМГ является методом оптимизации гликемического контроля во многих клинических ситуациях, особенно в случаях бессимптомной гипогликемии, высокой вариабельности гликемии, ночной гипогликемии и др. [19].

В России отсутствуют принятые на государственном уровне стандарты проведения НМГ в рамках оказания медицинской помощи населению. В США и Европе такие показания сформированы и базируются преимущественно на доказательствах эффективности и безопасности каждого из методов [18]. Метод признается всеми экспертами как «золотой стандарт» диагностики скрытых гипогликемий, верификации нарушения распознавания гипогликемии, а также определения истинной вариабельности гликемии в ходе клинических исследований [17].

Целью данной работы было мониторингирование уровня гликемии для индивидуализации режима

питания у детей с гликогенозами. Основные задачи включали определение динамики уровня гликемии у детей с ГБ при исследовании гликемического профиля, ПГТТ и НМГ; оценку значимости используемых методов у пациентов с данной патологией; разработку критериев режима питания детей с гликогенозами.

## Материал и методы

В исследование включен 51 ребенок с подтвержденным диагнозом ГБ в возрасте  $6,9 \pm 0,7$  года, из них мальчиков – 36, девочек – 15. Масса тела детей составила  $25,3 \pm 2,5$  кг, рост –  $113,1 \pm 4,2$  см.

Исследование проведено в соответствии со стандартами GCP (Good Clinical Practice) – одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 17 от 04.12.2015), получено информированное согласие законных представителей детей.

Обследованная группа детей разделена на три подгруппы в зависимости от типа ГБ (табл. 1).

Всем детям проводилось исследование гликемического профиля: определение уровня периферической глюкозы с использованием глюкометра OneTouch Ultra перед каждым приемом пищи до 22:00.

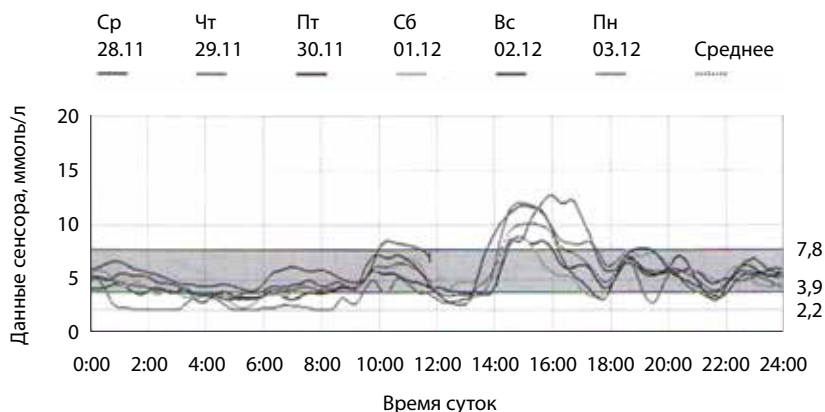
Пероральный глюкозотолерантный тест был выполнен также при использовании глюкометра OneTouch Ultra. Исследование проводилось натощак. После первого определения уровня глюкозы натощак больному давали выпить раствор глюкозы из расчета 1,75 г/кг веса (не более 50 г), после чего в течение 180 минут с частотой каждые 30 минут проводилось определение гликемии. Исследование могло быть прервано при резком снижении гликемии (менее 2 ммоль/л) или в случае появления клинических проявлений гипогликемии при более высоких показателях уровня глюкозы.

**Таблица 1.** Характеристика обследованной группы детей с гликогеновой болезнью (n = 51)

Показатель	Тип гликогеновой болезни		
	I	III	VI, IX
Количество пациентов, абс. (%)	17 (33)	11 (22)	23 (45)
Пол: М/Д	7/10	7/4	22/1
Возраст, годы	$6,3 \pm 1,07$	$8,5 \pm 1,8$	$6,6 \pm 1,1$
Вес, кг	$23,8 \pm 4,4$	$27,2 \pm 5,8$	$25,4 \pm 3,9$
Рост, см	$108,2 \pm 5,9$	$119,4 \pm 9,7$	$113,8 \pm 6,9$

М – мальчики, Д – девочки

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего (M ± m)



**Рис. 1.** Возможности анализа метода суточного мониторинга глюкозы при использовании устройства iPro2 CGM

Непрерывное мониторирование глюкозы в режиме реального времени осуществлялось при использовании устройства фирмы Medtronic iPro2 CGM (четвертое поколение приборов для CGMS)<sup>1</sup>, Guardian Real-Time. Механизм действия прибора мониторинга основан на том, что сила тока «на сенсоре» устойчиво коррелирует с концентрацией глюкозы в капиллярной крови (в условиях стабильной гликемии изменения концентрации глюкозы в интерстициальной жидкости могут опережать или отставать от изменений в капиллярной крови на 5–15 минут). Оценка результатов исследования проводится с использованием специального программного обеспечения. После внесения врачом данных дневника самоконтроля программа автоматически формирует несколько видов отчетов.

Метод расшифровки исследования позволяет провести анализ суточной гликемии при помощи отчета «Ежедневная сводка», определить уровень стандартного отклонения при помощи отчета «Совмещение ежедневных графиков» (рис. 1), провести анализ гликемии на фоне приемов пищи, дозированной физической нагрузки при получении отчета «Совмещение графиков во время приема пищи».

<sup>1</sup> <http://www.professional.medtronicdiabetes.com/ipro2-professional-cgm>

При НМГ общее количество значений сенсора составило 791 ± 29,2 в период исследования от 3 до 6 дней (в среднем 4,1 ± 0,09 дня). Показатель нормогликемии соответствует уровню 3,9–7,8 ммоль/л, уровень глюкозы ниже 3,9 ммоль/л определяет риск развития гипогликемических состояний, показатель более 7,8 ммоль/л свидетельствует о гипергликемии.

Анализ полученных результатов был проведен как в общей группе больных, так и в зависимости от типа ГБ. В связи с идентичными клиническими проявлениями VI и IX типов ГБ эти пациенты были объединены в одну группу.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica for Windows 6.1 (StatSoft Inc., США). Качественные признаки описывались с помощью абсолютных и относительных показателей, количественные – средних показателей и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Качественные характеристики сравнивали с использованием критерия Фишера. Уровень статистической значимости был принят при величине альфа 0,05.

## Результаты

При проведении ПГТТ средние значения соответствовали нормальным (табл. 2), разброс показателей был достаточно большим.

Исследование гликемического профиля у детей с ГБ в дневные часы не выявило значительных отклонений от нормы. Как правило, уровень гликемии составлял не ниже 3,3–5,2 ммоль/л. Это связано с режимом питания данной группы детей: не менее 6–7 раз в день. Кроме того, у большинства детей в течение дня имели место перекусы, которые позволяют поддерживать уровень гликемии в рамках нормальных значений.

Анализ показателей ПГТТ в зависимости от возраста пациентов выявил: быстрее при проведении пробы снижают уровень глюкозы дети раннего возраста. На рис. 2 представлены данные динамики этого исследования у пациентов трех

**Таблица 2.** Результаты проведения перорального глюкозотолерантного теста

Глюкоза, ммоль/л	Время исследования						
	натощак	30 мин	60 мин	90 мин	120 мин	150 мин	180 мин
Среднее*	4,05 ± 0,1	8,1 ± 0,2	8,09 ± 0,3	7,4 ± 0,2	6,2 ± 0,2	4,9 ± 0,2	3,7 ± 0,2
Min значение	2,4	3,1	3,3	2,6	1,9	2,0	1,9
Max значение	6,5	11,4	13,3	11,3	8,6	9,6	7,4

\*Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ )



групп: в возрасте до 4 лет ( $n=21$ ), от 4 до 10 лет ( $n=17$ ) и старше 10 лет ( $n=13$ ). В группе детей младше 4 лет снижение уровня гликемии менее 3 ммоль/л было зафиксировано у 14 из 21 (66,7%) пациентов, в возрасте от 4 до 10 лет – у 5 из 17 детей (29,4%), в старшей группе случаев гипогликемии менее 3 ммоль/л зарегистрировано не было ( $p=0,4686$ ). Следует отметить, что у 3 детей раннего возраста исследование было завершено досрочно (в 2 случаях на 120-й минуте, в 1 – на 150-й) в связи с критическим снижением уровня глюкозы и риском развития гипогликемии.

Нагрузка глюкозой при всех исследуемых типах ГБ вызывает повышение содержания глюкозы в крови. Быстрый подъем уровня глюкозы после ее приема отмечался при всех типах ГБ (рис. 3). Наибольший подъем регистрировали у пациентов с I типом заболевания –  $8,5 \pm 0,6$  ммоль/л. При этом типе более выраженным было и ее снижение к окончанию ПГТТ –  $3,1 \pm 0,3$  ммоль/л, однако различия не достигли уровня статистической значимости ( $p > 0,05$ ).

Анализ частот изменения уровня гликемии в ходе проведения исследования представлен на рис. 4. Как видно из его данных, гипогликемия натощак в 4 (24%) случаях испытывали дети с I типом ГБ и 3 (13%) пациента с VI, IX типами. Конечная гипогликемия наблюдалась у 13 (76%) пациентов с I типом, у 3 (27%) в группе с III типом, у 13 (55%) – с VI, IX типами ГБ. Исследование досрочно было прекращено у 2 детей с I типом ГБ и у 1 ребенка с IX типом.

В отсутствие глюкозо-6-фосфатазы при I типе заболевания гликоген печени превращается не в глюкозу, что определяет более выраженные проявления гипогликемии, а в молочную кислоту, что проявляется хроническим лактат-ацидозом. Низкое содержание глюкозы в крови вызывает мобилизацию жирных кислот из жировой ткани вследствие снижения уровня инсулина и увеличивает синтез предшественников жиров. В крови увеличивается концентрация триглицеридов, отмечается выраженная дислипидемия. Реализация глюкозо-6-фосфата в цепных реакциях пентозофосфатного пути сопряжена с повышением уровня мочевой кислоты и формированием уратов. Таким образом, выраженная гипогликемия при I типе заболевания приводит к значительным нарушениям обменных процессов в организме ребенка.

При III типе ГБ гипогликемия имеет меньшую степень выраженности по сравнению с I типом, так как наружные ветви молекул гликогена могут подвергаться частичному расщеплению

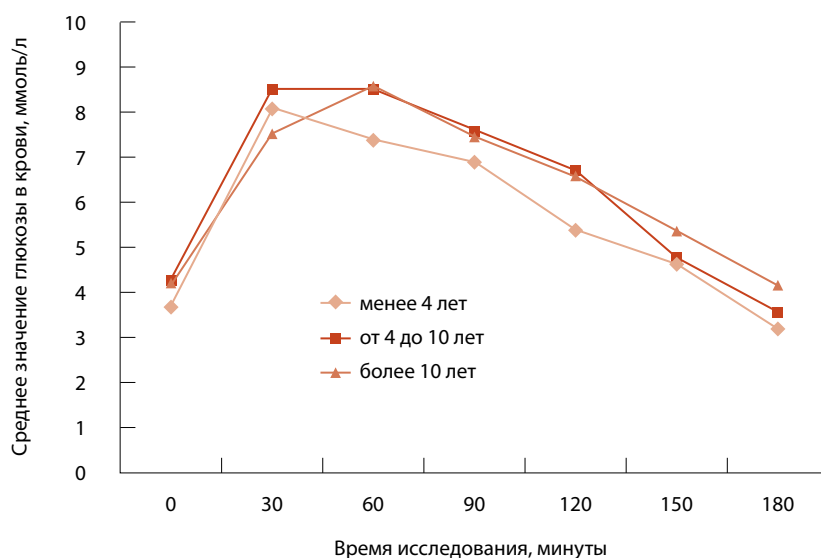


Рис. 2. Динамика показателей перорального глюкозотолерантного теста в зависимости от возраста детей

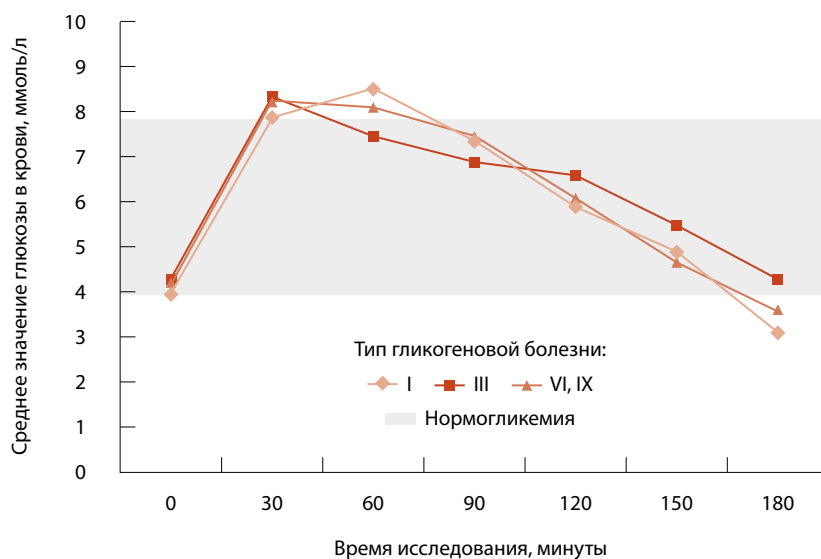
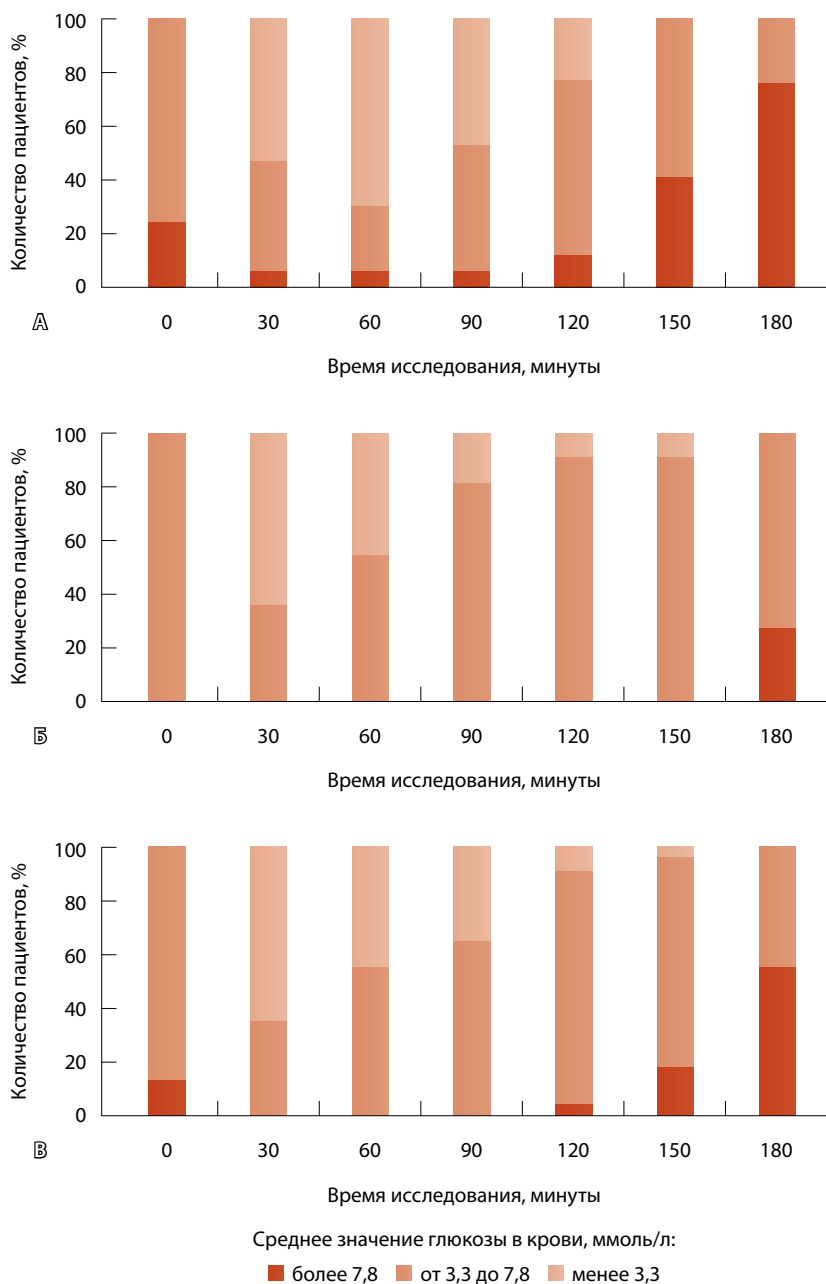


Рис. 3. Динамика гликемии при проведении перорального глюкозотолерантного теста в зависимости от типа заболевания

фосфорилазой, а активность ферментов глюконеогенеза при этом заболевании не изменяется.

Степень и частота выраженности гипогликемии при VI, IX типах меньше, чем при I типе, поскольку нарушения в обмене гликогена, вызванные дефектом фосфорилазы и киназы фосфорилазы, могут компенсироваться за счет глюконеогенеза.

При НМГ общее количество значений сенсора составило  $791 \pm 29,2$  в период исследования от 3 до 6 дней (в среднем  $4,1 \pm 0,09$  дня).



**Рис. 4.** Частота изменения уровня глюкозы в крови в разных точках исследования при проведении перорального глюкозотолерантного теста у детей с разным типом гликогеновой болезни: **А** – I, **Б** – III, **В** – VI и IX типы

В течение указанного времени средний показатель максимальных (превышающих референсные уровни) значений (более 7,8 ммоль/л) достигал  $10,2 \pm 0,3$  ммоль/л, длительность составила  $4,5 \pm 0,8$  часа ( $7,1 \pm 1,1\%$  времени исследования) (рис. 5). При совмещении со временем приема пищи выявлено, что подъем гликемии наблюдался в течение 1–1,5 часа после еды. Эпизоды гипергликемии отмечались в среднем

$5,2 \pm 0,6$  раза в сутки у 36 (70,6%) детей обследованной группы.

Минимальные значения уровня глюкозы (в среднем  $2,8 \pm 0,08$  ммоль/л) зарегистрированы у 48 (94,1%) из 51 ребенка. Длительность гипогликемии составила  $8,6 \pm 1,3$  часа, или  $12,9 \pm 1,7\%$  времени всего исследования. Среднее количество эпизодов снижения уровня глюкозы было  $5,2 \pm 0,6$ , и они приходились в основном на ночные часы, что сопровождалось повышенной потливостью детей во сне, частыми вздрагиваниями. Это свидетельствует о необходимости организации дополнительных ночных кормлений. Нормогликемия зарегистрирована в  $80 \pm 2,1\%$  времени исследования (длительность ее составила  $51,9 \pm 2,6$  часа).

Показатели гипогликемии и частота ее возникновения были идентичны при всех типах ГБ. Максимальная суммарная длительность сниженных показателей глюкозы зарегистрирована при I типе болезни (более 10 часов за весь период исследования). Значения гипергликемии статистически не различались в группах с разными типами ГБ, но при I типе длительность их была больше, что связано с частыми кормлениями данной группы детей, отсутствием в домашних условиях контроля уровня гликемии и страхом родителей перед тяжелыми приступами гипогликемий.

Анализ данных НМГ (табл. 3) в зависимости от типа ГБ показал, что несмотря на сопоставимые показатели уровня глюкозы, более тяжело протекал гликогеноз I типа.

В течение всего периода исследования состояние отклонений от нормы не выявлено у 3 детей (1 пациент с I типом, 2 – с III). У всех остальных пациентов зафиксированы эпизоды снижения уровня глюкозы. Нижняя граница референсных значений данного метода составляет 3,9 ммоль/л. Следует отметить, что использованный метод не позволяет определить уровень глюкозы менее 2,2 ммоль/л. В зависимости от результатов НМГ в подгруппах, составленных по типам ГБ, степень выраженности гипогликемии была разной. Условно мы выделили разные уровни гипогликемии (< 2,5 ммоль/л; от 2,5 до 3 ммоль/л; от 3,1 до 3,8 ммоль/л) и проанализировали количество детей в зависимости от показателя снижения глюкозы. При I типе ГБ вдвое чаще, чем при других типах, встречались значительные снижения (< 2,5 ммоль/л) уровня глюкозы (62,5%, 11 человек), умеренное снижение (от 2,5 до 3 ммоль/л) наиболее часто регистрировалось при III типе болезни (44,4%, 5 человек) и относительно низкое

**Таблица 3.** Показатели суточного мониторинга глюкозы в зависимости от типа гликогеновой болезни

Показатель	Тип гликогеновой болезни		
	I	III	VI, IX
Значения сенсора	785,5 ± 62,6	846 ± 69,1	767,7 ± 29,9
Количество дней	4,1 ± 0,2	4,5 ± 0,2	4 ± 0,09
<b>Максимальные показатели гликемии</b>			
гликемия, ммоль/л	10,6 ± 0,5	10,3 ± 0,9	9,7 ± 0,4
% времени	10,2 ± 2,3*	8,2 ± 2,5	4,3 ± 0,7
количество эпизодов	7,2 ± 1,3	4,8 ± 1,4	3,8 ± 1,6
длительность, ч	6,9 ± 1,8*	4,3 ± 1,8	2,6 ± 0,5
<b>Минимальные показатели гликемии</b>			
гликемия, ммоль/л	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,2	2,9 ± 0,1
% времени	13,5 ± 2,6	14,4 ± 5,3	11,8 ± 2,5
количество эпизодов	5,8 ± 1,4	5,2 ± 1,3	4,7 ± 0,6
длительность, ч	10,2 ± 2,4	9,8 ± 3,5	7,1 ± 1,5
<b>Нормогликемия</b>			
% времени	79,5 ± 3,6	85,1 ± 5,8	85,9 ± 2,5
длительность, ч	47,9 ± 4,1	54,9 ± 8,6	53,4 ± 3,1

Данные представлены в виде среднего арифметического значения и ошибки среднего ( $M \pm m$ )

\*  $p < 0,05$  при сравнении больных с I и VI, IX типами гликогеновой болезни

снижение (от 3,1 до 3,8 ммоль/л) чаще выявлялось при VI, IX типах (52,2%, 12 человек) (рис. 6).

При НМГ у всех 48 детей с зарегистрированными эпизодами гипогликемии их появление приходилось на ночные и предутренние часы. В дневное время снижение уровня глюкозы зарегистрировано у 17 (35,4%) пациентов: у 8 – с I типом ГБ, у 1 – с III и у 8 – с VI, IX.

## Обсуждение

Для профилактики гипогликемий различной степени выраженности пациенты с ГБ должны поддерживать оптимальный уровень глюкозы крови. Он достигается при помощи частых дневных и ночных кормлений. В связи с отсутствием возможности постоянного контроля гликемии, негативным отношением детей к определению глюкозы в периферической крови («укол пальчика») многие родители, особенно при I типе заболевания, предпочитают увеличивать количество дневных кормлений, дозировку крахмала и недооценивают состояние гликемии в ночные часы. С этим и связаны выявленные различия.

Основой лечения детей с гликогенозами является диетотерапия. Из рациона исключаются

продукты, содержащие сахарозу (пищевой сахар), галактозу и фруктозу, поскольку эти углеводы вследствие обменных нарушений приводят к повышению уровня лактата, особенно при I типе ГБ [20, 21]. Рекомендуют частое дробное питание с одним или двумя ночными кормлениями – 7–8 раз в сутки в зависимости от тяжести гипогликемии, выявляемой при проведении ПГТТ (выше или ниже 2 ммоль/л). Неотъемлемой частью терапии считается кормление сырым кукурузным крахмалом, что дает хорошие результаты, начиная с 6–8-месячного возраста. В связи с тем, что кукурузный крахмал медленно и непрерывно расщепляется панкреатической амилазой, удовлетворительный уровень гликемии сохраняется более длительное время, в среднем 4,25 часа (в диапазоне от 2,5 до 6 часов), но это основано на результатах теста с нагрузкой крахмалом [22]. Использование НМГ позволило доказать у половины больных целесообразность уменьшения дозы кукурузного крахмала в дневные часы и увеличение частоты кормлений, особенно при I типе заболевания, до 2–3 в ночные часы. Разработка рациона и режима питания у детей с ГБ должна носить



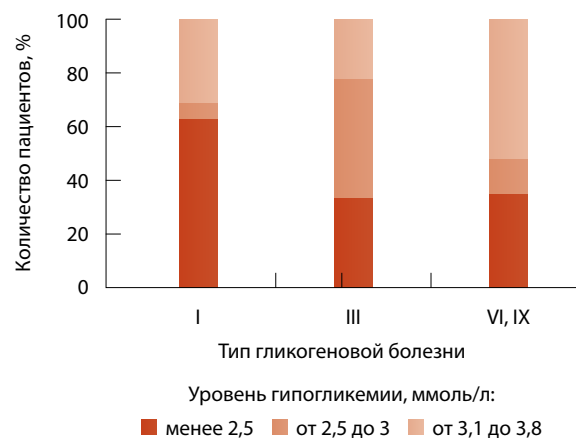
**Рис. 5.** Длительность гипо-, гипер- и нормогликемии (% от общей продолжительности исследования)

персонифицированный характер на основании контроля гликемии.

Использованные методы имеют большое диагностическое значение. Исследование гликемического профиля, в первую очередь у пациентов с наложением клинических проявлений острой респираторной вирусной инфекции или при обострении интеркуррентных заболеваний в домашних условиях, позволяет родителям самостоятельно проводить коррекцию питания. Пероральный глюкозотолерантный тест с нагрузкой глюкозой целесообразно проводить в условиях стационара в связи с высоким риском развития гипогликемии к концу исследования и необходимостью оказания медицинской помощи. Цель проведения данной пробы – определение толерантности к глюкозе, а также ее дозы для проведения заместительной терапии. Информативность метода высока. К недостаткам метода можно отнести сложности введения необходимой дозы глюкозы при проведении пробы у детей первого года жизни, необходимость забора крови в течение 180 минут с частотой каждые 30 минут, отсутствие информации о гликемии в ночные часы и в период дневного сна. Непрерывное мониторирование глюкозы позволяет контролировать ее в ночные часы, при введении новых продуктов и получении дозированной физической нагрузки, а также корректировать частоту ночных кормлений как самого уязвимого периода появления гипогликемий.

### Заключение

Результаты НМГ свидетельствуют о снижении уровня глюкозы в крови у 94,1% больных с ГБ I, III, VI, IX типов. Наибольшее падение уровня глюкозы отмечалось в ночные и предутренние часы, менее выраженное снижение данного показателя



**Рис. 6.** Частота выявления разной степени гипогликемии у детей в зависимости от типа гликогеновой болезни

регистрировали у 34,1% детей при увеличении интервала между кормлениями. Резкое снижение уровня глюкозы сопряжено с риском развития угрожаемых для жизни пациента состояний, что требует оказания своевременной медицинской помощи.

Показанием к НМГ у пациентов с ГБ является оценка истинного состояния углеводного обмена и варибельности гликемии в течение суток, выявление скрытых гипогликемий, как и случаев ночной гипогликемии. Следует помнить, что в комплексной терапии ГБ при оценке гликемии очень важен подбор диеты (режима питания, дозы крахмала, глюкозы), модификации схемы медикаментозного лечения.

В нашей работе представлены данные диагностики гипогликемических состояний у детей с болезнями накопления гликогена с использованием методики круглосуточного мониторирования глюкозы, что позволило оптимизировать и индивидуализировать режим питания, изменить сроки назначения и дозирование кукурузного крахмала. С помощью метода НМГ можно наиболее точно оценивать эффективность диетотерапии (режим питания, качественный состав пищи) при составлении персонифицированного рациона и разработке продуктов питания (напитки, кисели, печенье и т.д.) с заданным химическим составом, контролировать степень и частоту физической нагрузки, влияние интеркуррентных заболеваний и других факторов на уровень глюкозы у больных с ГБ. Всем пациентам с ГБ показано проведение круглосуточного мониторирования уровня глюкозы для оптимизации рациона и режима питания с целью профилактики гипогликемических состояний и улучшения качества жизни больных. ©

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов и финансовой заинтересованности в ходе написания данной статьи.





## Литература

- Александрова ЛА, Михайлова ИА, Томсон ВВ. Специальные вопросы биологии человека: учебное пособие. СПб.: СПбГУ ИТМО; 2009. 99 с.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521–51.
- Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10–9. doi: 10.1007/s00431-002-0998-5.
- Chen YT. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2319–23.
- Chen YT, Bali DS. Glycogen storage diseases. In: Fuchs J, Podda M, editors. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2004. p. 543–9.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–53. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
- Краснопольская КД. Наследственные болезни обмена веществ. Справочное пособие для врачей. М.: ООО «Центр социальной адаптации и реабилитации детей «Фохат»; 2005. 364 с.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
- Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat.* 1997;9(1):37–40. doi: 10.1002/(SICI) 1098-1004 (1997)9:1<37::AID-HUMU6>3.0.CO;2-M.
- Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98(2):352–7. doi: 10.1172/JCI118799.
- Shen J, Liu HM, Bao Y, Chen YT. Polymorphic markers of the glycogen debranching enzyme gene allowing linkage analysis in families with glycogen storage disease type III. *J Med Genet.* 1997;34(1):34–8.
- Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, Odawara M, Podskarbi T, Shin YS, Okubo M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958–63. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
- Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):785–91. doi: http://dx.doi.org/10.1086/301790.
- Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francomano CA, Biasecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):865–70. doi: 10.1093/hmg/7.5.865.
- Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 1996;97:551–6. doi: 10.1007/BF02281858.
- Van den Berg IE, Berger R. Phosphorylase b kinase deficiency in man: a review. *J Inher Metab Dis.* 1990;13(4):442–51.
- Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T; Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(3):215–28. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x.
- Филиппов ЮИ. Непрерывное мониторирование концентрации глюкозы крови в практике эндокринолога. Ожирение и метаболизм. 2012;9(4):15–22. doi: http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5124.
- Тарасов ЮВ, Филиппов ЮИ, Борисова ЕА, Федорова ЕА, Майоров АЮ, Шестакова МВ. Технологии непрерывного мониторирования глюкозы: успехи и перспективы. *Проблемы эндокринологии.* 2015;61(4):54–72. doi: http://dx.doi.org/10.14341/probl201561454-72.
- Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4(1):95–102.
- Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):121–43. doi: 10.2174/1566524024605798.
- Варначева ЛН, Шабунина ЕИ, Лаврова АЕ, Коркотавили ЛВ, Сазанова НЕ, Абрамов СА, Дмитриева ГВ, Галова ЕА, Борисова ЕЮ. Метаболические заболевания печени у детей, диагностика и лечение. *Медицинский альманах.* 2010;(4):211–4.
- Aleksandrova LA, Mikhaylova IA, Tomson VV. Special questions of biology of a man. St. Petersburg: SPbGU ITMO; 2009. 99 p. Russian.
- Chen YT. Glycogen storage diseases. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease. 8<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 1521–51.
- Matern D, Seydewitz HH, Bali D, Lang C, Chen YT. Glycogen storage disease type I: diagnosis and phenotype/genotype correlation. *Eur J Pediatr.* 2002;161 Suppl 1:S10–9. doi: 10.1007/s00431-002-0998-5.
- Chen YT. Glycogen storage disease and other inherited disorders of carbohydrate metabolism. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Jameson J, editors. *Harrison's principles of internal medicine.* 17<sup>th</sup> edition. New York: McGraw-Hill; 2005. p. 2319–23.
- Chen YT, Bali DS. Glycogen storage diseases. In: Fuchs J, Podda M, editors. *Encyclopedia of diagnostic genomics and proteomics.* New York: Marcel Dekker Inc.; 2004. p. 543–9.
- Ozen H. Glycogen storage diseases: new perspectives. *World J Gastroenterol.* 2007;13(18):2541–53. doi: 10.3748/wjg.v13.i18.2541.
- Krasnopolskaya KD. Inherited metabolic diseases. Moscow: Tsentr sotsial'noy adaptatsii i reabilitatsii detey "Fokhat"; 2005. 364 p. Russian.
- Froissart R, Piraud M, Boudjemline AM, Vianey-Saban C, Petit F, Hubert-Buron A, Eberschweiler PT, Gajdos V, Labrune P. Glucose-6-phosphatase deficiency. *Orphanet J. Rare Dis.* 2011;6:27. doi: 10.1186/1750-1172-6-27.
- Shen J, Bao Y, Chen YT. A nonsense mutation due to a single base insertion in the 3'-coding region of glycogen debranching enzyme gene associated with a severe phenotype in a patient with glycogen storage disease type IIIa. *Hum Mutat.* 1997;9(1):37–40. doi: 10.1002/(SICI) 1098-1004 (1997)9:1<37::AID-HUMU6>3.0.CO;2-M.
- Shen J, Bao Y, Liu HM, Lee P, Leonard JV, Chen YT. Mutations in exon 3 of the glycogen debranching enzyme gene are associated with glycogen storage disease type III that is differentially expressed in liver and muscle. *J Clin Invest.* 1996;98(2):352–7. doi: 10.1172/JCI118799.
- Shen J, Liu HM, Bao Y, Chen YT. Polymorphic markers of the glycogen debranching enzyme gene allowing linkage analysis in families with glycogen storage disease type III. *J Med Genet.* 1997;34(1):34–8.
- Endo Y, Horinishi A, Vorgerd M, Aoyama Y, Ebara T, Murase T, Odawara M, Podskarbi T, Shin YS, Okubo M. Molecular analysis of the AGL gene: heterogeneity of mutations in patients with glycogen storage disease type III



- from Germany, Canada, Afghanistan, Iran, and Turkey. *J Hum Genet.* 2006;51(11):958–63. doi: 10.1007/s10038-006-0045-x.
13. Burwinkel B, Bakker HD, Herschkovitz E, Moses SW, Shin YS, Kilimann MW. Mutations in the liver glycogen phosphorylase gene (PYGL) underlying glycogenosis type VI. *Am J Hum Genet.* 1998;62(4):785–91. doi: <http://dx.doi.org/10.1086/301790>.
  14. Chang S, Rosenberg MJ, Morton H, Francmano CA, Biesecker LG. Identification of a mutation in liver glycogen phosphorylase in glycogen storage disease type VI. *Hum Mol Genet.* 1998;7(5):865–70. doi: 10.1093/hmg/7.5.865.
  15. Hendrickx J, Willems PJ. Genetic deficiencies of the glycogen phosphorylase system. *Hum Genet.* 1996;97:551–6. doi: 10.1007/BF02281858.
  16. Van den Berg IE, Berger R. Phosphorylase b kinase deficiency in man: a review. *J Inher Metab Dis.* 1990;13(4):442–51.
  17. Phillip M, Danne T, Shalitin S, Buckingham B, Laffel L, Tamborlane W, Battelino T; Consensus Forum Participants. Use of continuous glucose monitoring in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(3):215–28. doi: 10.1111/j.1399-5448.2011.00849.x.
  18. Philippov YI. Continuous monitoring of blood glucose in the practice of endocrinologist. *Obesity and Metabolism.* 2012;9(4):15–22. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5124>.
  19. Tarasov YV, Philippov YI, Borisova EA, Fedorova EA, Mayorov AY, Shestakova MV. Continuous glucose monitoring technologies: state of the art and future perspectives in view of artificial pancreas. *Problems of Endocrinology.* 2015;61(4):54–72. Russian. doi: <http://dx.doi.org/10.14341/probl201561454-72>.
  20. Wolfsdorf JI, Weinstein DA. Glycogen storage diseases. *Rev Endocr Metab Disord.* 2003;4(1):95–102.
  21. Chou JY, Matern D, Mansfield BC, Chen YT. Type I glycogen storage diseases: disorders of the glucose-6-phosphatase complex. *Curr Mol Med.* 2002;2(2):121–43. doi: 10.2174/1566524024605798.
  22. Warnatcheva LN, Shabunina EI, Lavrova AE, Korkotashvili LV, Sazanova NE, Abramov SA, Dmitrieva GV, Galova EA, Borisova EYu. Liver disease due to disorders of metabolism in children, diagnostic and therapy. *Medical Almanac.* 2010;(4):211–4. Russian.

## Continuous glucose monitoring in children with glycogenosis

Strokova T.V.<sup>1,2</sup> • Prokhorova I.V.<sup>1</sup> • Surkov A.G.<sup>1</sup> • Bagaeva M.E.<sup>1,2</sup> • Pavlovskaya E.V.<sup>1</sup> • Taran N.N.<sup>1,2</sup> • Zubovich A.I.<sup>1</sup>

**Rationale:** Glycogen storage diseases (GSD, glycogenosis) are a group of hereditary disorders of carbohydrate metabolism that is characterized by excess glycogen accumulation in various organs and tissues due to deficiency or absence of glycogen-splitting enzymes. GSD diagnostics requires an assessment of the patient's health status, severity and frequency of hypoglycemia, as well as the choice of a strategy for nutritional support to prevent hypoglycemia. **Aim:** To assess efficacy of continuous glucose monitoring (CGM) as a new method to diagnose hypoglycemia in children with hepatic types of GSD and the role of this assessment method in personalization of nutritional regimen in these disorders. **Materials and methods:** The study included 51 child with confirmed diagnosis of GSD at the age of  $6.9 \pm 0.7$  years, of them 36 boys and 15 girls. Thirty three percent of patients had GSD type I, 22% – type III, 45% – types VI and IX. All patients had their glycemic levels measured as glycemic profiles and oral glucose tolerance test (OGTT), as well as by means of real-time CGM. The results were analyzed both in the whole group of patients and in the groups with various GSD types. **Results:** Measurement of glycemic profiles in children with GSD at daytime did not detect any significant abnormalities. During OGTT, more rapid decline of glucose levels was seen in younger kids and in patients with GSD type I; however, the differences were not statistically significant (11 patients (65% of

cases) had the lowest glucose levels at 180 minutes of the test:  $3.1 \pm 0.3$  mmol/L,  $p > 0.05$ ). Fasting hypoglycemia in the OGTT was found in 4 (24%) children with GSD type I and in 3 (13%) children with GSD types VI and IX. Hypoglycemia at the end of the test was seen in 13 (76%) patients with GSD type I, in 3 (27%) with type III, and in 12 (55%) with types VI and IX. CGM showed hyperglycemia ( $10.2 \pm 0.3$  mmol/L) for 1 to 1.5 hours after a meal. Hypoglycemic episodes were registered at night time in 48 (94.1%) of children indicating the need for additional night feeding. Maximal total duration of low glucose levels was found in type I of the disease ( $10.2 \pm 2.4$  hours). Analysis of CGM results depending on GSD type showed that despite comparable glucose levels, more significant abnormalities are found in GSD type I (the proportion of hyperglycemic periods was  $10.2 \pm 2.3\%$ , their duration  $6.9 \pm 1.8$  hours; the proportion of hypoglycemic periods was  $13.5 \pm 2.6\%$ , their duration  $10.2 \pm 2.4$  hours,  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** The results obtained indicate the necessity to use CGM in all GSD patients to diagnose and prevent hypoglycemia that would be the basis to elaborate individual nutritional recommendations.

**Key words:** glycogen storage disease, hypoglycemia, continuous glucose monitoring, glucose tolerance test, glycemic profile, children

**Strokova Tatiana V.** – MD, PhD, Professor of Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>; Head of the Chair of Gastroenterology and Nutrition<sup>2</sup>

**Prokhorova Irina V.** – MD, Postgraduate Student<sup>1</sup>  
✉ 21 Kashirskoe shosse, Moscow, 115446, Russian Federation. Tel.: +7 (499) 613 71 01.  
E-mail: irinav\_m@bk.ru

**Surkov Aleksandr G.** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>

**Bagaeva Madlena E.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>; Assistant, Chair of Gastroenterology and Nutrition<sup>2</sup>

**Pavlovskaya Elena V.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>

**Taran Nataliya N.** – MD, PhD, Senior Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>; Assistant, Chair of Gastroenterology and Nutrition<sup>2</sup>

**Zubovich Andrey I.** – MD, PhD, Research Fellow, Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Federal Research Centre of Nutrition, Biotechnology and Food Safety; 2/14 Ust'inskiy proezd, Moscow, 109240, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovitianova ul., Moscow, 117997, Russian Federation